

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Juni 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/50068 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 409/12,
A61K 31/397, A61P 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14532

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Dezember 2001 (11.12.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 64 402.3 21. Dezember 2000 (21.12.2000) DE
101 54 520.7 7. November 2001 (07.11.2001) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald
42, 65719 Hofheim (DE). KRAMER, Werner;
Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim
(DE). FLOHR, Stefanie; Wilhelm Reuterstrasse 5, 65817
Eppstein (DE). FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse
3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). HEUER, Hubert;
Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (DE). JAEHNE,

Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). LIN-
DENSCHMIDT, Andreas; Brahmstrasse 4, 65812 Bad
Soden (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7,
65239 Hochheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

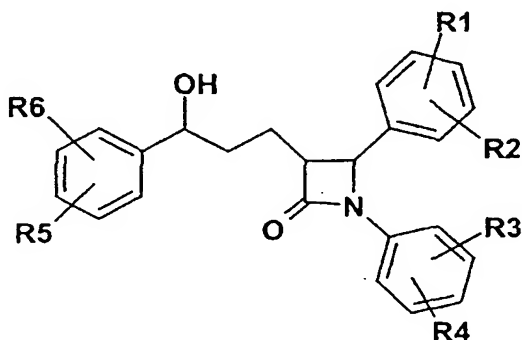
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DIPHENYL AZETIDINONE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS
CONTAINING THESE COMPOUNDS, AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: DIPHENYL AZETIDINONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUN-
GEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel
diphenyl azetidinones, to a method for the
production thereof, to medicaments containing
these compounds, and to their use. The invention
concerns compounds of formula (I), wherein R1,
R2, R3, R4, R5 and R6 have the cited meanings,
and concerns the physiologically compatible
salts thereof. The compounds are suited for use
e.g. as hypolipidemic drugs.

(57) Zusammenfassung: Neue Diphenyl-
azetidinone, Verfahren zu deren Herstellung,
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel
und deren Verwendung, die Erfindung betrifft
Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3,
R4, R5, und R6 die angegebenen Bedeutungen
haben, sowie deren physiologisch verträgliche

salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.

WO 02/50068 A1

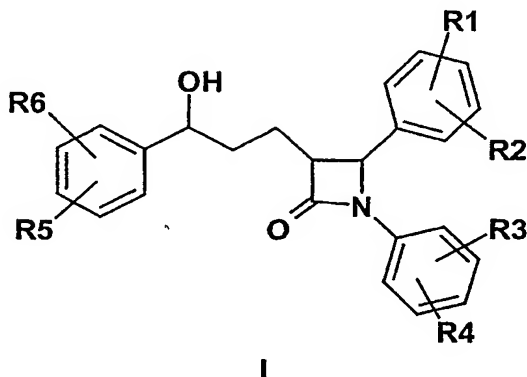
Beschreibung

Diphenylazetidinonderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen
5 enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch
verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

- 10 Es sind bereits Diphenylazetidinone (wie z.B. Ezetimibe) sowie deren Verwendung
zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und
Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. Drugs of the Future 2000,
25(7):679-685].
- 15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu
stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten.
Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die
gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen sehr gering
resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption
20 kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.
Die neuen Verbindungen sollen insbesondere eine geringere Resorption als
Ezetimibe auf weisen.
Bei geringerer Resorption zeigen pharmazeutische Wirkstoffe in der Regel deutlich
weniger Nebenwirkungen.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

5

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

10

H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

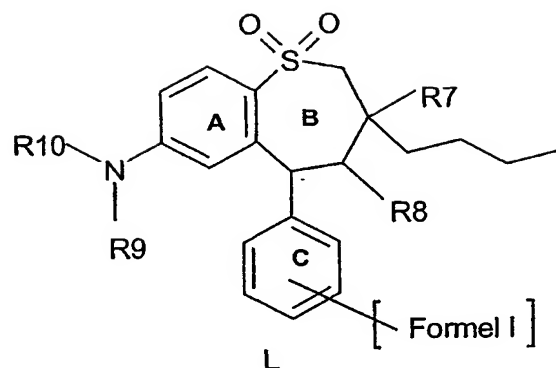
15

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

20

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L



R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

5 R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

10

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkyl-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß,

15 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkyl-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkyl-L hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung $-(CH_2)_{0-1}-NH-(C=O)_{0-1}-(C_3-C_{25})\text{-Alkylen}-(C=O)_{0-1}-NH-L$ hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können.

5

Die Verknüpfung eines der Reste R1 bis R6 mit dem L-Rest erfolgt bevorzugt in Meta-Stellung des Rings C der L-Gruppe.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chloridsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten

hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B.

- 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Diphenylazetidinon-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der
- 5 oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich
- 10 für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen
- 15 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.
- 20 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte
- 25 Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.
- 30 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

20

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

25

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den

30

Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk
5 A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von
10 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteleinnahe verringern, PPAR- und PXR-
15 Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin,
20 Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.
25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW

5 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrate, Clofibrate, Bezafibrate,

10 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z.B. HMR 1453, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

20 Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramine, Colesolvam, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalene synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamide, Glibenclamide, Glipizide oder Gliclazide, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazone, Ciglitazone, Pioglitazone, Rosiglitazone oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamide, Glibenclamide, Glipizide, Gliazide oder Repaglinide.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinide und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazone, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyte-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamine oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramine oder Dexfenfluramin.

- 5 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramine.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

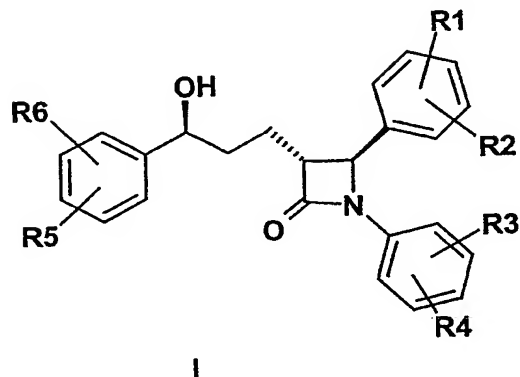
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermine.

- 10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. Caromax[®] verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die Kombination von Verbindungen der Formel I
- 15 mit Caromax[®] zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesondere in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

- 20 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

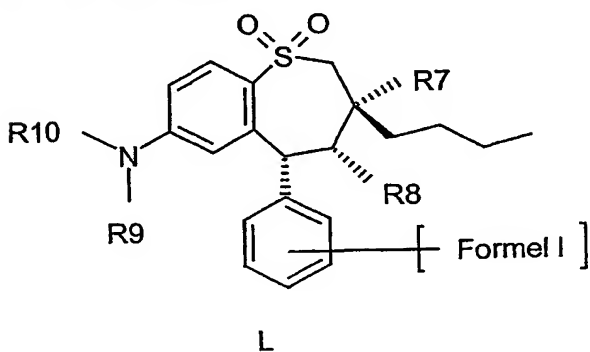
- 25 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



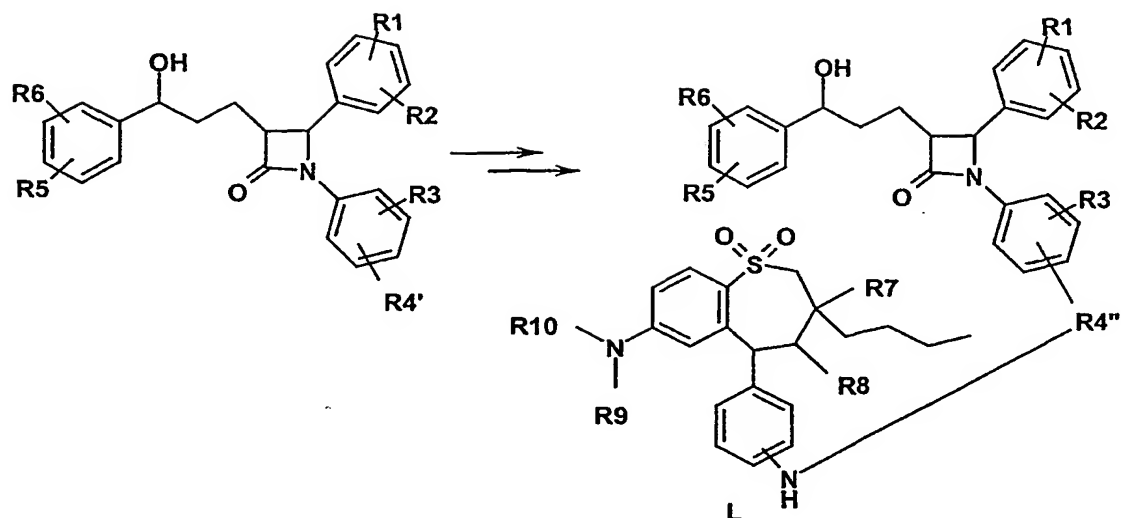
5

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die L Reste folgende Bedeutung haben:



10 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß analog dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird.

14



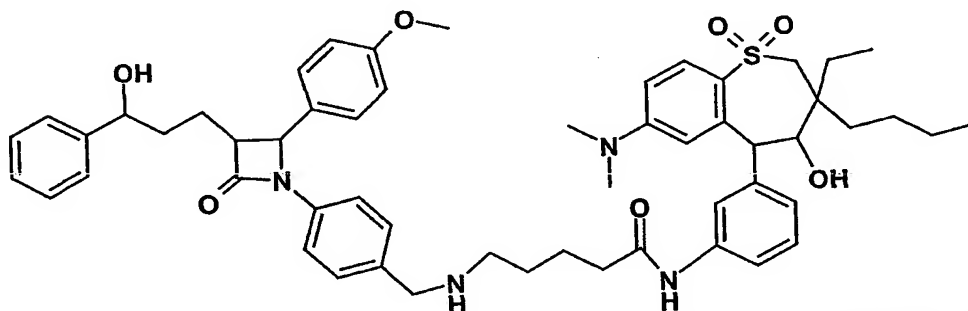
R4'' bedeutet (C₀-C₃₀)-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können.

5

Alternativ erfolgt die Verknüpfung zur L-Gruppe über Ring A oder Ring C.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

5 Beispiel I



5-{4-[3-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamino}-pentansäure-[3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid (1)

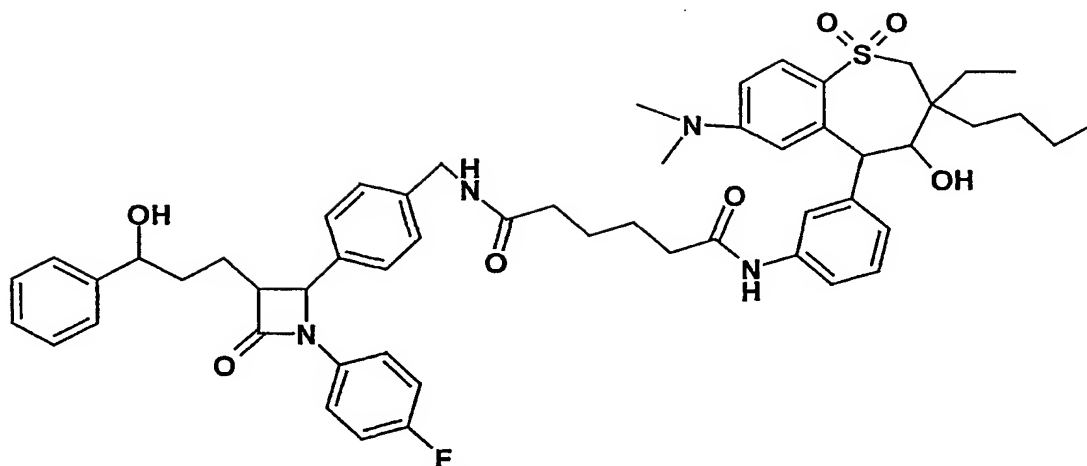
10

100 mg 5-Brom-pentansäure- [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5- tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid und 70 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und ca. 2 bis 3 Std. unter Rühren auf

15

80° C erwärmt. Nach beendeter Reaktion (Kontrolle durch Dünnschichtchromatogramm oder HPLC-MS) wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält so das Produkt 1 mit dem Molekulargewicht 929.24 (C₅₅H₆₈N₄O₇S); MS (FAB): 929 (M+H⁺).

Beispiel II



Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-[1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylamid (8)

5

a) 1-(2-Oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-yl)-5-phenyl-pentan-1,5-dion (2)

10 g Benzoylbuttersäure und 12.5 ml Triethylamin werden in 55 ml Dichlormethan gelöst. Nach 5 min bei Raumtemp. gibt man 6.2 ml Pivaloylchlorid innerhalb von 30 min dazu und rührt 2 Std. Dann werden 5.9 g 4-Phenyl-oxazolidin-2-on in 6 ml

- 10 Dimethylformamid und 0.9 g 4-(Dimethylamino)-pyridin zugesetzt. Man erwärmt ca. 7 Std. zum Rückfluss (DC-Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wird auf 15 ml 2N Schwefelsäure gegeben, kurz nachgerührt und dann werden die Phasen getrennt. Die org. Phase wird mit 5proz. Hydrogencarbonatlösung gewaschen, nach dem Trocknen, Einengen und Umkristallisieren aus Ethylacetat/n-Heptan erhält man das
- 15 Produkt mit dem Molekulargewicht 337.4 ($C_{20}H_{19}NO_4$); MS (DCI⁺): 338 ($M+H^+$). Durch Verwendung von optisch aktivem / enantiomer angereichertem 4-Phenyl-oxazolidin-2-on erhält man auf gleichem Weg optisch aktives / enantiomer angereichertes 2.

- 20 b) 3-(5-Hydroxy-5-phenyl-pentanoyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-on (3)

Zu einer Lösung von 1.5 ml Bordimethylsulfidkomplex in 25 ml Dichlormethan gibt

man unter Argon bei einer Temperatur zwischen 0° und -5°C 5g 1-(2-Oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-yl)-5-phenyl-pentan-1,5-dion in 20 ml Dichlormethan langsam über ca. 3 Std. Man rührt 2 std. bei gleicher Temperatur nach und kontrolliert durch Dünnschichtchromatographie. Nach beendeter Umsetzung gibt man unter 0°C 2 ml

5 Methanol und 1.5 ml 35proz. Wasserstoffperoxidlösung sowie 1.1 ml 3N Schwefelsäure dazu und rührt 15 min bei Raumtemp. nach. Nach Phasentrennung wird die organische nacheinander gewaschen mit: 2N Schwefelsäure, 5 %proz. Natriumbisulfitlösung, 10proz. Kochsalzlösung und dann getrocknet und eingengt. Nach Chromatographie (SiO₂, Ethylacetat/ n-Heptan = 1:1 erhält man das Produkt

10 mit dem Molekulargewicht 339.4 (C₂₀H₂₁NO₄); MS (DCI+): 322 (M+H⁺-H₂O); (ESI+): 403 (M+Na⁺+CH₃CN), 362 (M+Na⁺). Durch Zusatz von optisch aktivem 1-Methyl-3,3-diphenyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (S oder R, 0.75 ml) zur Reaktionsmischung bei 0° bis -5°C vor der Zugabe von 1-(2-Oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-yl)-5-phenyl-pentan-1,5-dion erhält man auf gleichem Weg 3 in

15 diastereomer angereicherter Form.

c) 4-[1-(4-Fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-5-phenyl-5-trimethylsilyloxy-pentyl]-benzonitril (4)

20 3.3 g 3-(5-Hydroxy-5-phenyl-pentanoyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-on und 3.93 g 4-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril werden in 55 ml Dichlormethan gelöst auf -10°C gekühlt und langsam mit 8.5 ml Diisopropylethylamin versetzt. Innerhalb 30 min gibt man dann 5.3 ml Chlor-trimethyl-silan so dazu, dass die Temperatur unter -5°C bleibt. Nach einer Std. kühlt man auf -30°C und setzt 1.1 ml Titan-tetrachlorid

25 unter -25°C zu und rührt dann über Nacht bei dieser Temperatur. Nach beendeter Umsetzung gibt man tropfenweise 4 ml Eisessig bei -25°C zu, rührt 15 min nach, gibt bei 0°C auf 50 ml 7proz. Weinsäure und rührt 1 Std. nach, gibt dann 25 ml 20 proz. Natriumbisulfitlösung dazu und rührt weitere 45 min nach. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit ca. 40 ml Wasser gewaschen,

30 getrocknet und auf ca. 15 ml eingengt. Dann setzt man 2.7 ml Bistrimethylsilylacetamid zu und erwärmt 30 min zum Rückfluss. Nach Abkühlung auf Raumtemp. wird eingengt und nach Kristallisation des Rückstands aus

Ethylacetat/n-Heptan erhält man das Produkt mit dem Molekulargewicht 635.8 ($C_{37}H_{38}FN_3O_4Si$); MS (ESI⁺): 636 ($M+H^+$).

5 d) 4-[1-(4-Fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzonitril (5)

2.7 g 4-[1-(4-Fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-5-phenyl-5-trimethylsilanyloxy-pentyl]-benzonitril werden in 30 ml tert-Butyl-methyl-ether mit 1.6 ml Bistrimethylsilylacetamid und 0.2 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat 3
10 Std zum Rückfluss erwärmt. Nach Stehen über Nacht gibt man 0.2 ml Eisessig dazu, rührt 15 min und engt weitgehend ein. Dazu gibt man 15 ml einer Mischung aus Isopropanol/2N Schwefelsäure= 10:1 und rührt 1 Std. bei Raumtemp. Danach behandelt man mit etwas festem Natriumhydrogencarbonat, engt erneut weitgehend ein, nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf und wäscht mit Wasser. Der Rückstand
15 der getrockneten organischen Phase wird durch Säulenfiltration gereinigt (SiO_2 , Ethylacetat/n-Heptan = 1:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 400.5 ($C_{25}H_{21}FN_2O_2$); MS (DCI⁺): 401 ($M+H^+$), 383 ($M+H^+-H_2O$).

20 e) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-azetidin-2-on (6)

930 mg 4-[1-(4-Fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzonitril werden in 100 ml Ethanol gelöst mit 4 ml konz. Ammoniak versetzt und über Raney-Ni 20 Std. bei Raumtemp. und 20 bar Wasserstoff hydriert. Man saugt
25 vom Katalysator ab, engt i.Vak. ein und erhält nach Chromatographie (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol = 10:1) das Produkt mit dem Molekulargewicht 404.5 ($C_{25}H_{25}FN_2O_2$); MS (DCI⁺): 405 ($M+H^+$), 387 ($M+H^+-H_2O$).

30 f) 5-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-pentansäure (7)

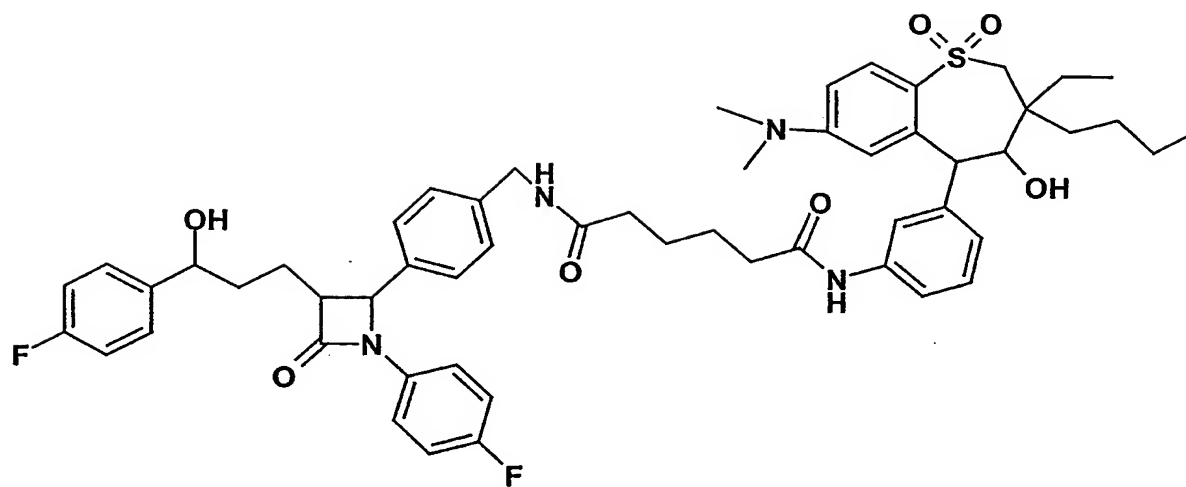
2g 5-(3-Amino-phenyl)-3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-

1H-benzo[b]thiepin-4-ol, 3.4 g Hexandisäure, 1.04 g Dicyclohexyl-carbodiimid und 640 mg Benzotriazol-1-ol werden in 80 ml Tetrahydrofuran über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man engt ein, nimmt den Rückstand mit Ethylacetat auf, filtriert vom überschüssigen Harnstoff ab und wäscht mit Wasser. Der Rückstand der
5 getrockneten organischen Phase wird durch Säulenfiltration gereinigt (SiO₂, Dichlormethan/Methanol = 20:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 558.7 (C₃₀H₄₂N₂O₆S); MS (ESI⁺): 559 (M+H⁺).

10 g) Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-[1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylamid (8)

83 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-azetidin-2-on, 115 mg 5-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-pentansäure, 45 mg
15 Dicyclohexyl-carbodiimid und 35 mg Benzotriazol-1-ol werden in 5 ml Tetrahydrofuran über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man engt i.Vak. ein und erhält nach Chromatographie (SiO₂, Dichlormethan/Methanol = 20:1) das Produkt mit dem Schmelzpunkt 150°C und dem Molekulargewicht 945.2 (C₅₅H₆₅FN₄O₇S); MS (ESI⁺):
20 945 (M+H⁺).

Beispiel III



Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (12)

a) 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-5-trimethylsilanyloxy-pentyl]-benzonitril (9)

10 Herstellung analog zu Beispiel II unter Verwendung von 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on
Produkt mit dem Molekulargewicht 653.8 ($C_{37}H_{37}F_2N_3O_4Si$); MS (ESI⁺): 654 ($M+H^+$).

15 b) 4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril (10)

Herstellung analog Beispiel II, unter Verwendung von 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-5-trimethylsilanyloxy-pentyl]-benzonitril ;Produkt mit dem Molekulargewicht 418.5 ($C_{25}H_{20}F_2N_2O_2$); MS
20 (ESI⁺): 419 ($M+H^+$).

c) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (11)

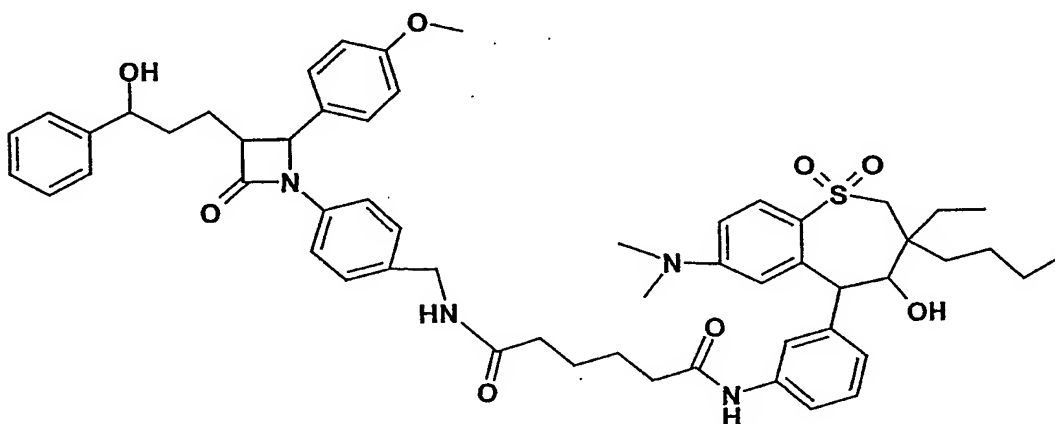
- 5 Herstellung analog Beispiel II; unter Verwendung von 4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril ;
Produkt mit dem Molekulargewicht 422.5 ($C_{25}H_{24}F_2N_2O_2$); MS (ESI⁺): 423 ($M+H^+$).

- 10 d) Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (12)

Herstellung analog Beispiel II; Produkt mit dem Molekulargewicht 963.2 ($C_{55}H_{64}F_2N_4O_7S$); MS (ESI⁺): 963 ($M+H^+$).

15

Beispiel V



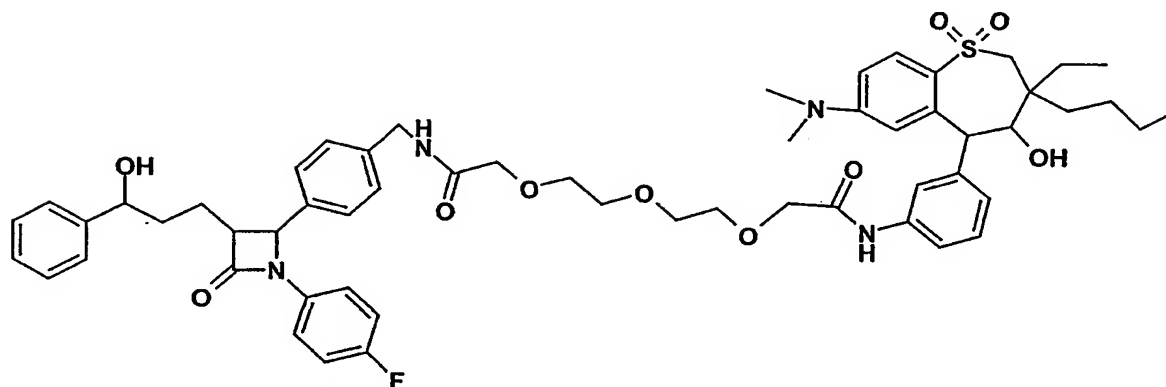
Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (15)

20

Herstellung analog Beispiel III, ausgehend von 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on;

Produkt mit dem Molekulargewicht 957.2 ($C_{56}H_{68}N_4O_8S$); MS (ESI⁺): 957 ($M+H^+$).

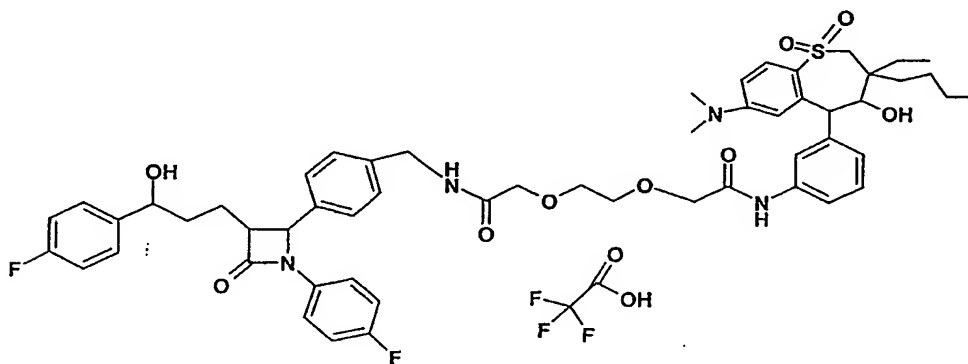
Beispiel VI



5 [2-(2-[[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H- benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-ethoxy]-[N-{4-[1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzyl}]-acetamid (16)

Herstellung analog Beispiel II, ausgehend von 83 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-azetidin-2- on und 130 mg [2-(2-[[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H- benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-ethoxy]-essigsäure;
 10 Chromatographie: SiO_2 , Dichlormethan/Methanol = 20:1 ;
 Produkt mit dem Schmelzpunkt 120°C und dem Molekulargewicht 1021.3
 15 ($C_{57}H_{67}FN_4O_{10}S$); MS (ESI⁺): 1021 ($M+H^+$).

Beispiel VII



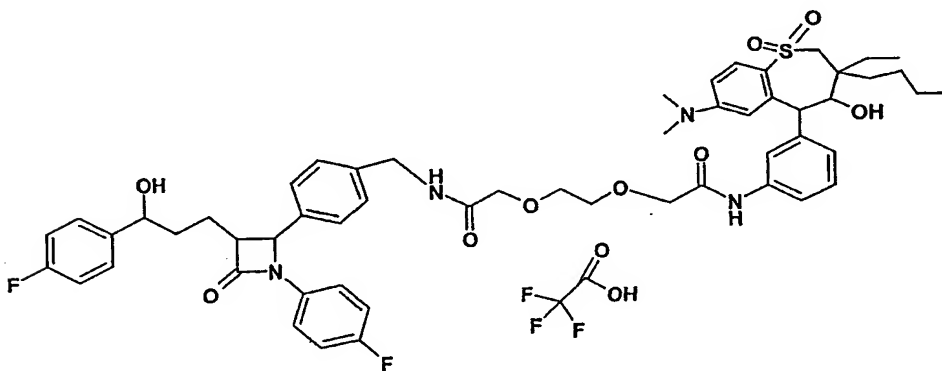
(3-Butyl-3-ethyl 5-[3-(2-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (18)

5

a) (2-[[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-ethoxy)-essigsäure (17)

10 Zu einer Lösung von 965 mg 10 g Dioxaoctandisäure, 188 mg Hydroxybenzotriazol und 287 mg Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml Tetrahydrofuran (THF) werden über 2 h 500 mg 5-(3-Amino-phenyl)-3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzo[b]thiepin-4-ol in 8 ml THF zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur über 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mit 2 N Salzsäure aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird 15 über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über HPLC (Merk-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhält 17.

$C_{30}H_{41}N_2O_8S_1$ (590.74) MS (ESI) 592 (M + H)



20

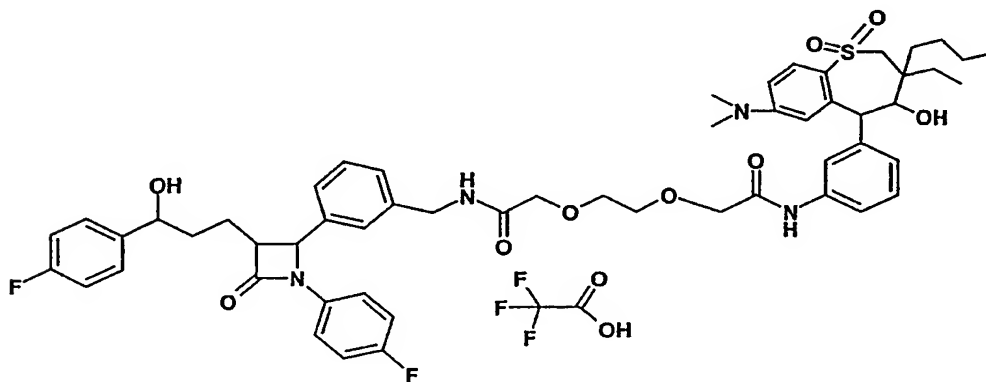
b) (3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (18)

Eine Lösung aus 100 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on, 209 mg (2-[[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-essigsäure, 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Methylenchlorid wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält 18.

$C_{57}H_{63}F_5N_4O_{11}S_1$ (1109.23) MS (ESI) 977 (M + H - H₂O)

Analog zu Beispiel VII werden folgende Beispiele (VIII-XXIV) hergestellt:

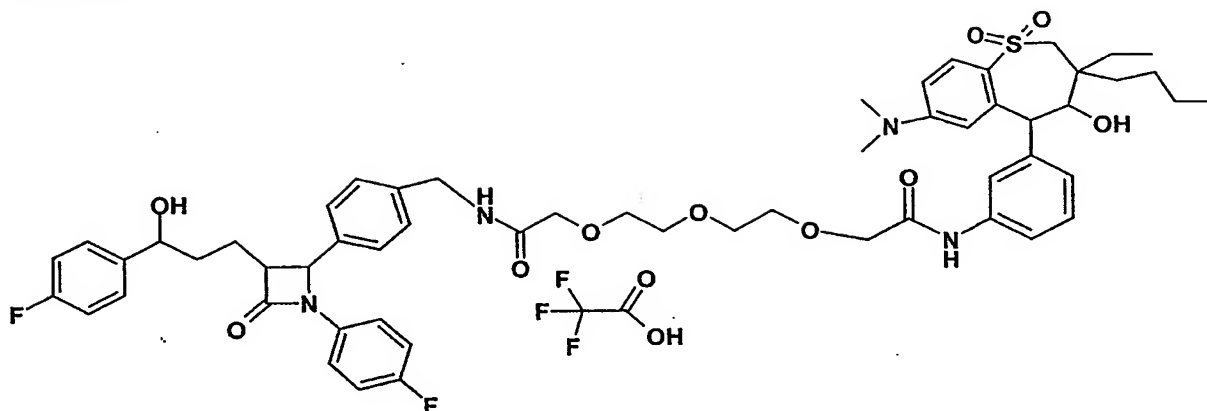
Beispiel VIII



(3-Butyl-3-ethyl 5-[3-(2-{2-[(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (19)

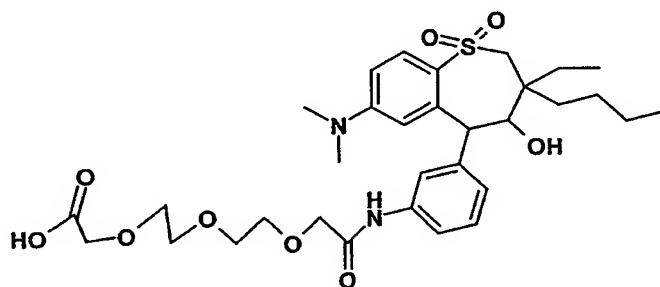
$C_{57}H_{65}F_5N_4O_{11}S_1$ (1109.23) MS (ESI) 977 (M + H - H₂O)

Beispiel IX



3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl]-methoxy]-ethoxy}-ethoxy)-

5. acetyl-amino]-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (21)

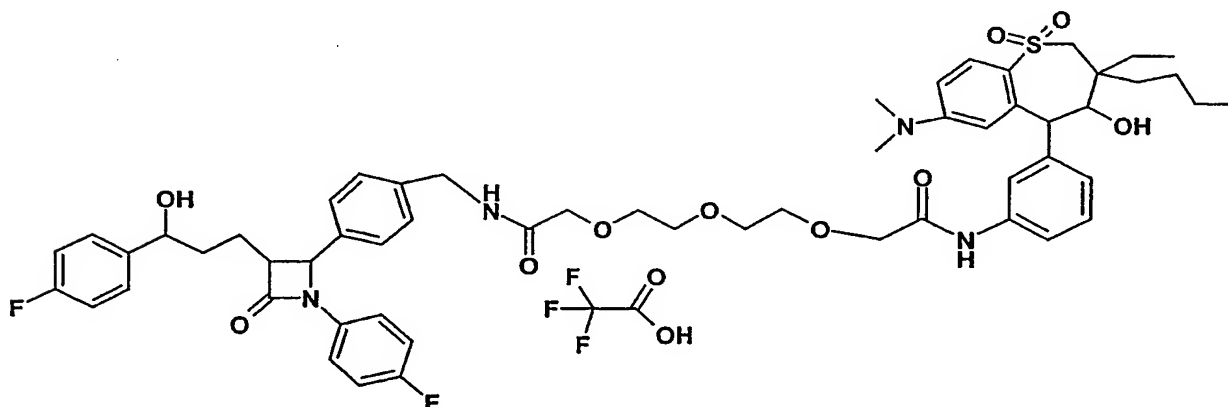


a) [2-(2-{[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-ethoxy]-essigsäure

- 10 (20)

$C_{32}H_{46}N_2O_3S_1$ (634.3) MS (ESI) 635 (M + H)

b) (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-

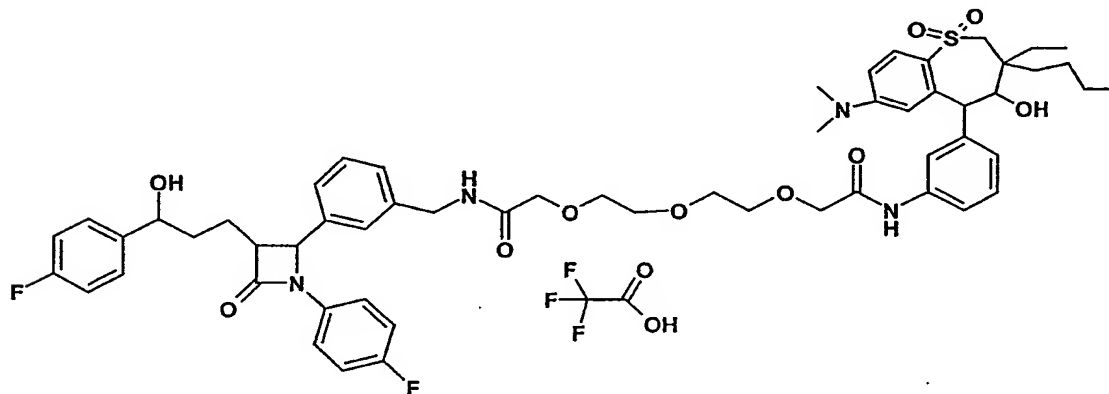


hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy)-ethoxy)-acetylamino]-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (21)

5

$C_{59}H_{69}F_5N_4O_{12}S_1$ (1153,28) MS (ESI) 1039 (M + H)

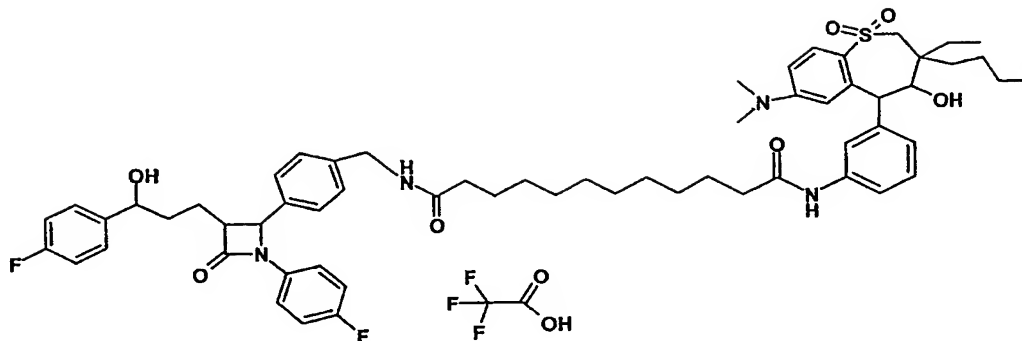
Beispiel X



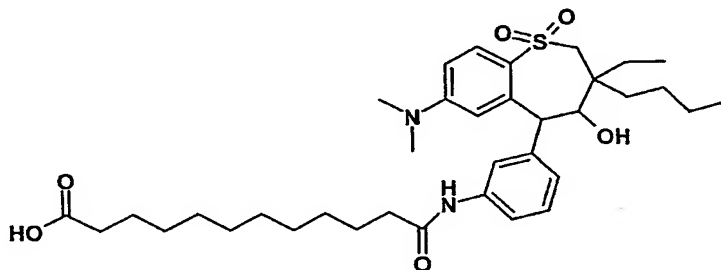
10 (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[2-(2-{2-[(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy)-ethoxy)-acetylamino]-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (22)

$C_{59}H_{69}F_5N_4O_{12}S_1$ (1153.28) MS (ESI) 1040 (M + H)

Beispiel XI

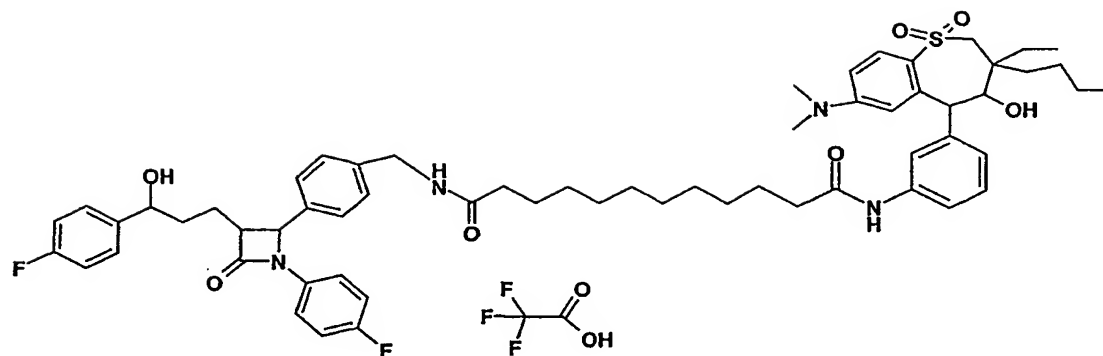


- 5 (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[11-(4-{1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl]-undecanoylamino]-phenyl}-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiopin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluoroacetat (24)



- 10 a) 11-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiopin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-undecansäure (23)

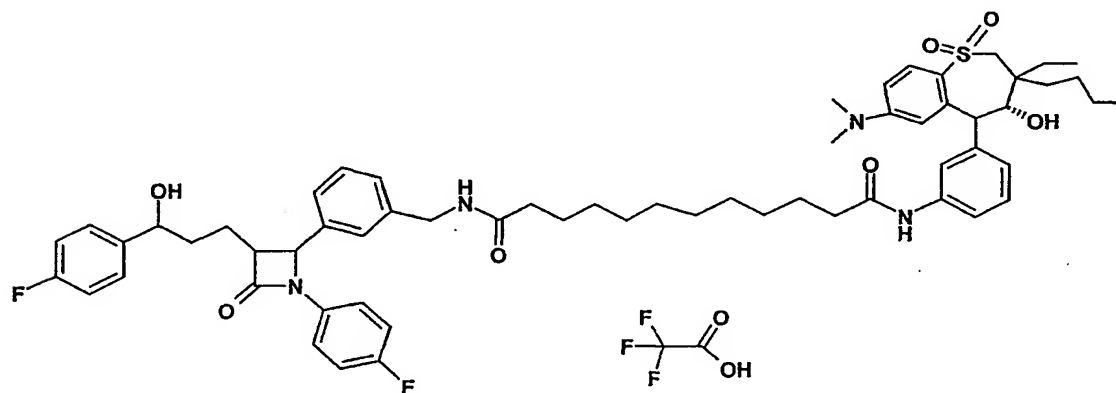
$C_{36}H_{54}N_2O_6S_1$ (642.91) MS (ESI) 643 (M + H)



- b) (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[11-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl]-undecanoylamino]-phenyl}-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-
 5 acetat (24)

$C_{63}H_{77}F_5N_4O_9S_1$ (1161,39) MS (ESI) 1047 (M + H)

Beispiel XII

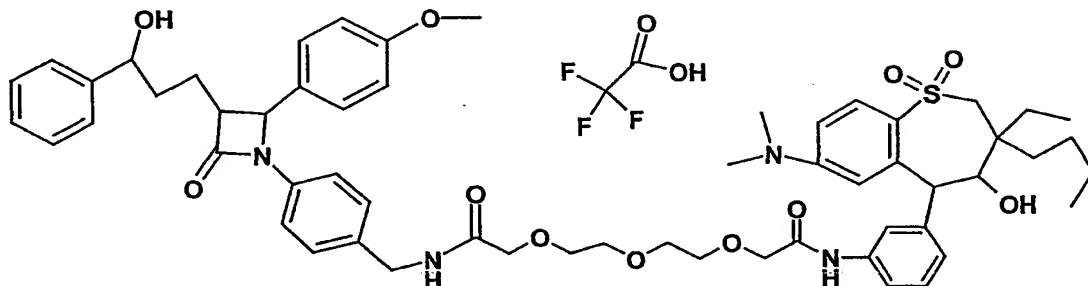


10

- (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[11-(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl]-undecanoylamino]-phenyl}-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-
 acetat (25)

$C_{63}H_{77}F_5N_4O_9S_1$ (1161.39) MS (ESI) 1047 (M + H)

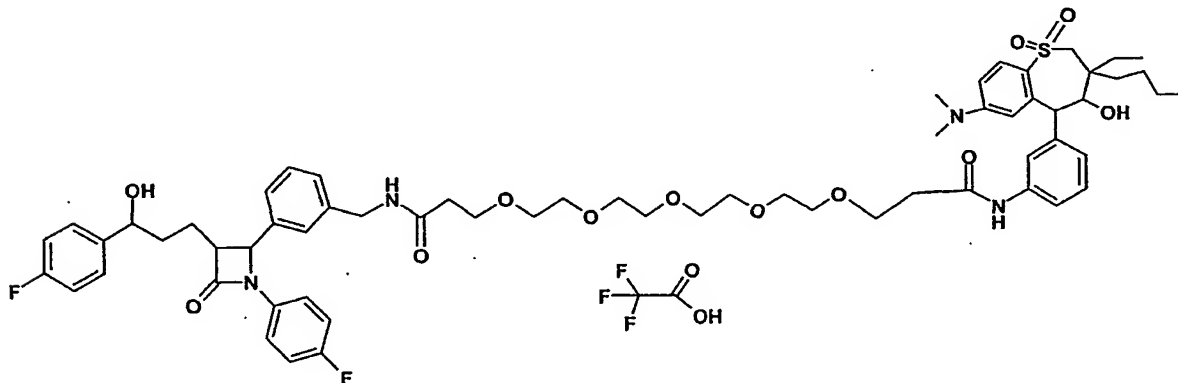
Beispiel XXI



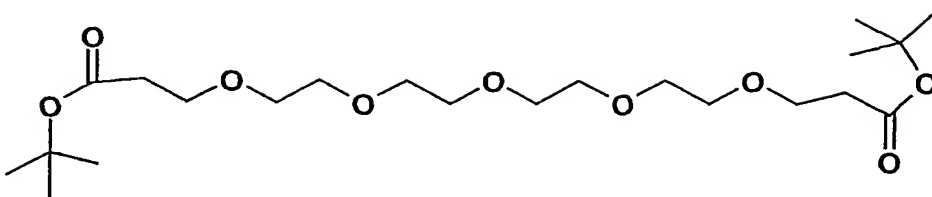
- 5 (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[2-(2-{2-[(4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethoxy)-acetyl-amino]-phenyl}-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (38)

- 10 $C_{60}H_{73}F_3N_4O_{13}S_1$ (1147.33) MS (ESI) 1033 (M + H)

Beispiel XXII



- 15 {3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionyl-amino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (42)



a) 3-[2-(2-{2-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-propionsäure-tert-butyl ester (39)

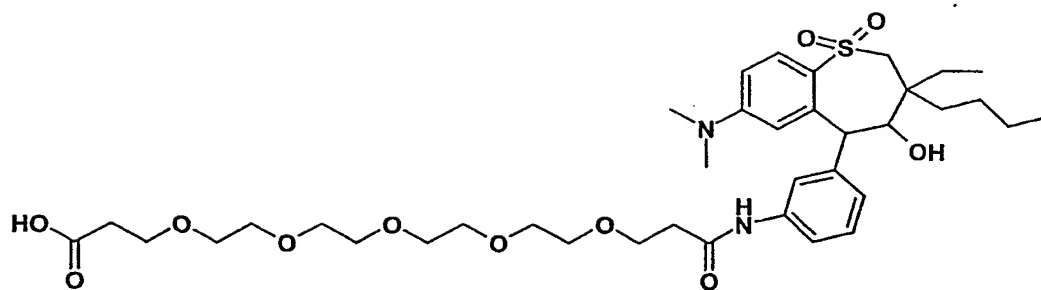
- 5 Zu einer Lösung von 91 g Tetraethylenglycol in 250 ml Tetrahydrofuran werden 0.4 g Natrium gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Wenn sich das Natrium aufgelöst hat wird 145 ml tert.-Butylacrylat zugegeben. Man rührt 12 h. Die Reaktionslösung wird mit Ammoniumchlorid neutralisiert, eingeengt, in wässriger Natriumchloridlösung aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingeengt. Der Rückstand ist 39.

$C_{22}H_{42}O_9$ (450.57) MS (ESI) 339 ($M + 3 \cdot H - 2 \cdot \text{tert-Bu}$)

- 15 b) 3-[2-(2-{2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-propionsäure (40)

- Eine Lösung von 3-[2-(2-{2-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-propionsäure-tert-butyl ester 24 in 50 ml Methylenchlorid mit 50 ml Trifluoressigsäure wird 2 h gerührt und eingeengt. Der Rückstand wird in 1N-Salzsäure aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird eingeengt und enthält 40.

$C_{14}H_{26}O_9$ (338.36) MS (ESI) 339 ($M + H$)

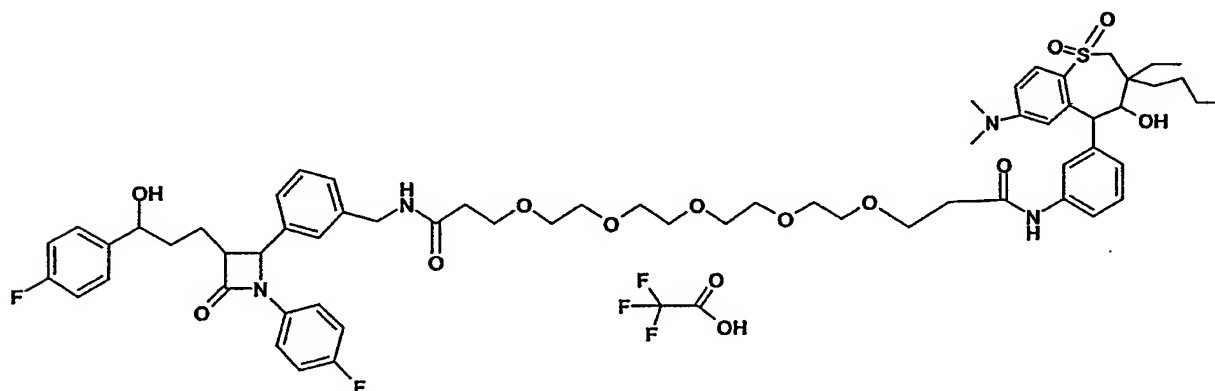


c) 3-(2-{2-[2-(2-{2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-propionsäure (41)

5

Synthese erfolgt analog zu 17.

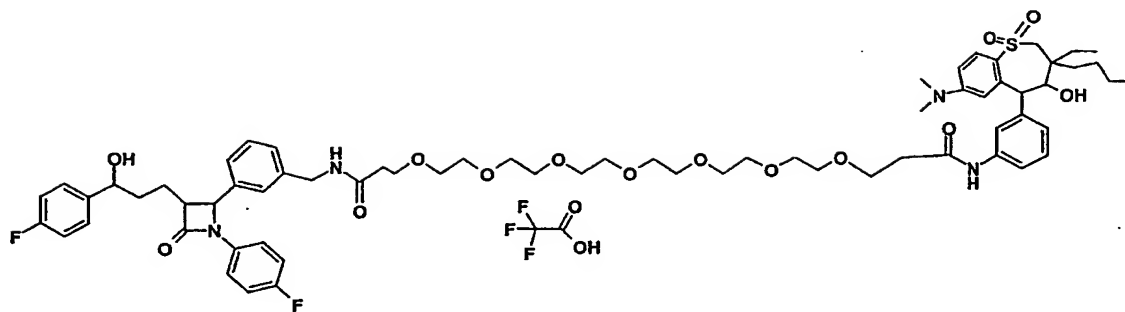
$C_{39}H_{60}N_2O_{11}S_1$ (750.97) MS (ESI) 751 (M + H)



10 d) {3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(3-{2-[2-(2-{2-[3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (42)

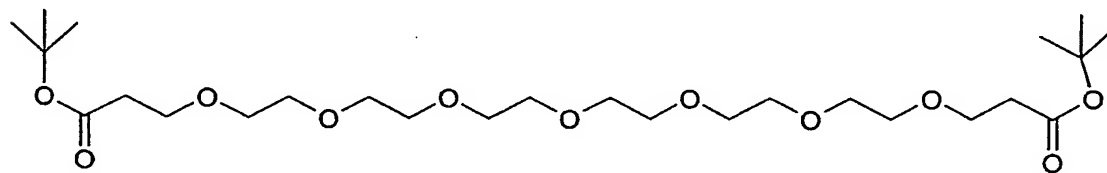
5 $C_{65}H_{81}F_5N_4O_{14}S_1$ (1269.44) MS (ESI) 1155 (M + H)

Beispiel XXIII



[3-Butyl-3-ethyl-5-(3-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-{3-[1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-propionylamino)-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl]-dimethyl-ammonium; trifluoracetat (46)

a) 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy)-propionsäure-tert-butyl ester (43)



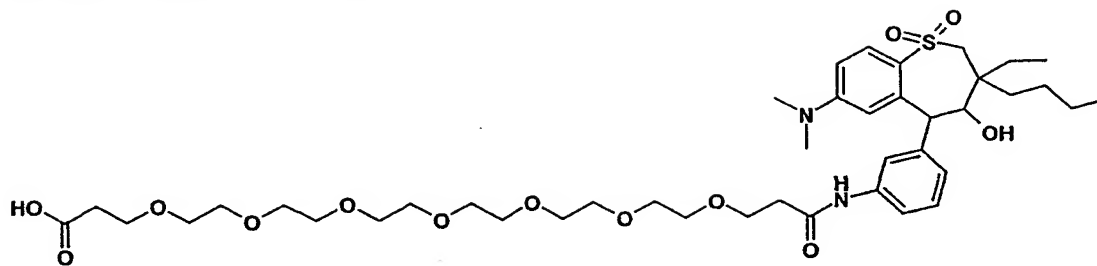
Synthese erfolgt analog zu 39.

$C_{26}H_{50}O_{11}$ (538.68) MS (ESI) 427 ($M + 3^*H - 2^* \text{tert-Bu}$)

b) 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-propionsäure (44)

Synthese erfolgt analog zu 40.

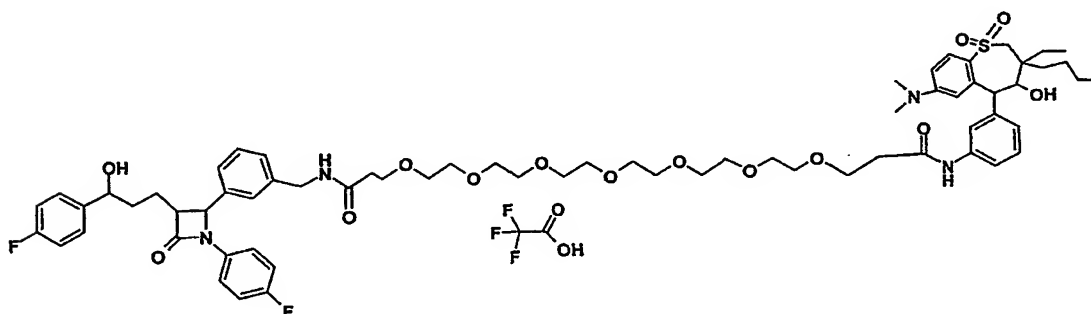
C₁₈H₃₄O₁₁ (426.47) MS (ESI) 427 (M + H)



c) 3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-
2,3,4,5- tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-ethoxy}-ethoxy)-
ethoxy]- ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-propionsäure (45)

Synthese erfolgt analog zu 17.

C₄₃H₆₆N₂O₃S₁ (839.09) MS (ESI) 840 (M + H)

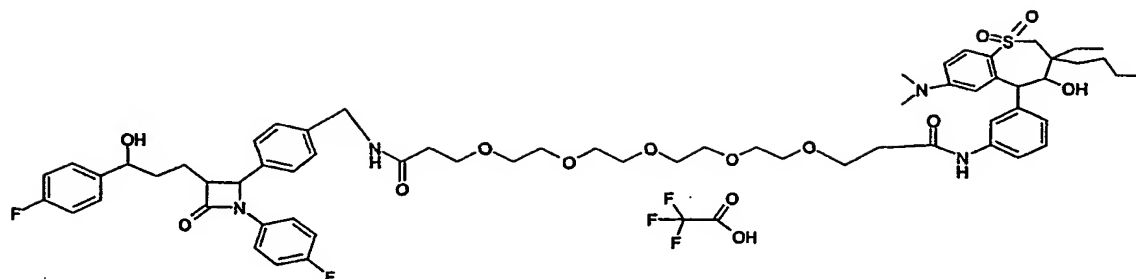


d) [3Butyl-3-ethyl-5-(3-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-{3-[1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl}-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-propionylamino}-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiopin-7-yl]-dimethyl-ammonium; trifluoracetat (46)

$$\text{C}_{69}\text{H}_{89}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_{16}\text{S}_1 \text{ (1357.55) MS (ESI) 1243 (M + H)}$$

...

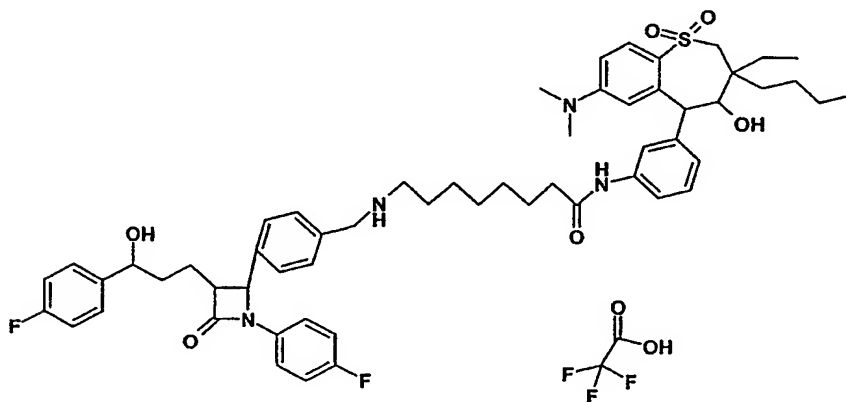
Beispiel XXIV



[3-Butyl-3-ethyl-5-(3-[2-(2-[2-(2-((2-[2-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl]-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy]-propionylamino)-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl]-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (47)

$C_{65}H_{81}F_5N_4O_{14}S_1$ (1269.44) MS (ESI) 1243 (M + H)

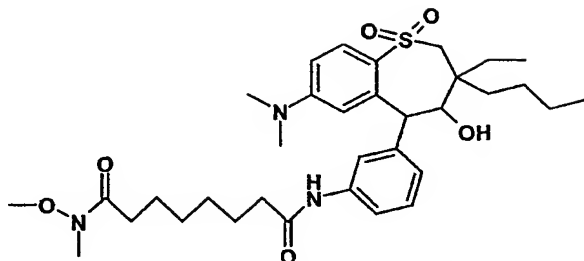
Beispiel XXV



(3-Butyl-3-ethyl-5-(3-[8-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylamino]-octanoylamino]-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (50)
a) 7-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-heptansäure (48)

Synthese erfolgt analog 17.

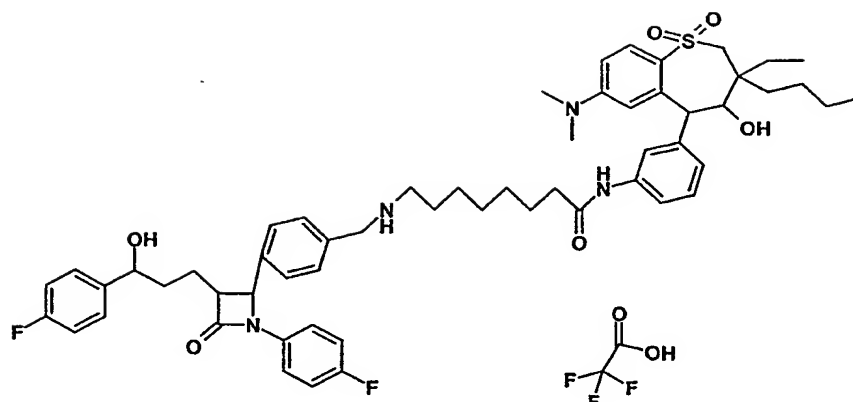
$C_{33}H_{48}N_2O_6S_1$ (600.82) MS (ESI) 601 (M + H)



- 5 b) Octandisäure- [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid methoxy-methyl- amid (49)

- Zu einer Lösung von 550 mg 7-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-heptansäure, 311
10 μ l Diisopropylcarbodiimid, 272 mg Hydroxybenzotriazol in 10 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur eine Lösung aus 223 mg O,N-Dimethyl-hydroxylamin hydrochlorid und 391 μ l Diisopropylethylamin in 5 ml Acetonitril gegeben und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC (Merck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1%
15 Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt.

$C_{35}H_{53}N_3O_6S_1$ (643.89) MS (ESI) 644 (M + H)



c) (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[8-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylamino]-octanoylamino]-phenyl}-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5- tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluoro-acetat (50)

5

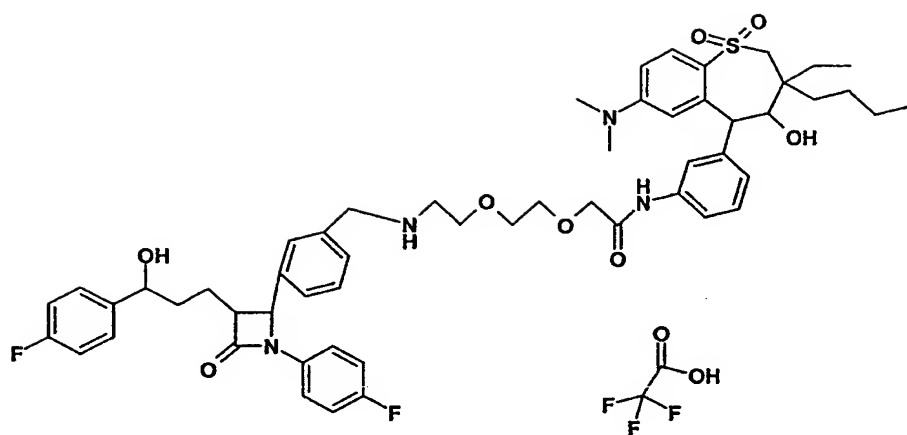
Zu einer Lösung aus 160 mg Octandisäure-[3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo -2,3,4,5- tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid methoxy-methyl-amid 34 in 1 ml Tetrahydrofuran werden bei -78°C mit 0.22 ml einer 1M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan versetzt. und 30 min gerührt.

- 10 Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Es wird eingengt und in 3 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol (1/1, 1 % Essigsäure) aufgenommen. Dazu gibt man 131 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on und 58 mg Natriumcyanoborhydrid. Nach 12 h wird die Reaktion mit Wasser versetzt, mit
- 15 Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase eingengt. Der Rückstand wird über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt.

$C_{58}H_{72}F_2N_4O_6S_1$ (991.30) MS (ESI) 991 (M + H)

20

Beispiel XXVI

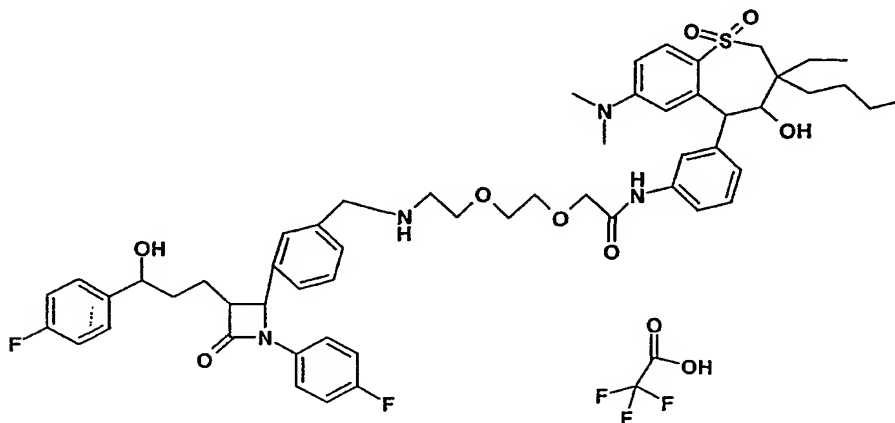


{3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[2-(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylamino)-ethoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor- acetat (52)

a) 2-(2-([3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy)-ethoxy)-N-methoxy-N-methyl-acetamid (51)

Synthese analog zu 49 ausgehend von 17.

$C_{32}H_{47}N_3O_8S_1$ (633.81) MS (ESI) 634 (M + H)



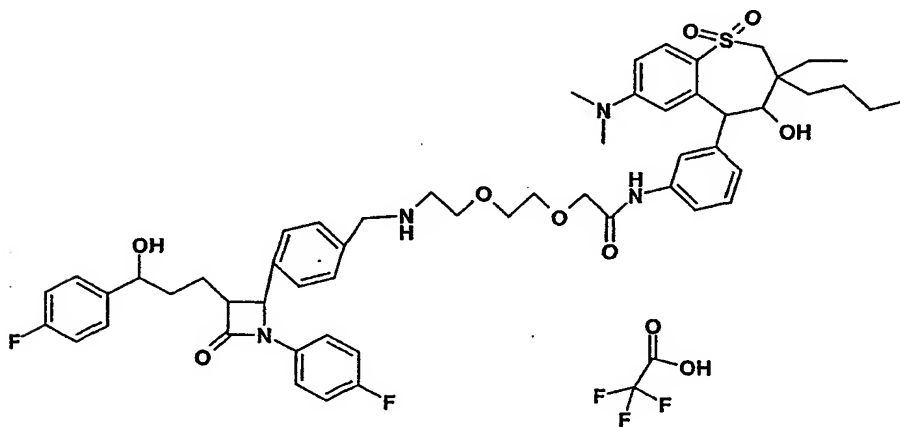
b) {3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[2-(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylamino)-ethoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethyl-ammonium; trifluor- acetat (52)

5

Synthese analog 50.

$C_{57}H_{67}F_5N_4O_{10}S_1$ (1095.25) MS (ESI) 982 (M + H)

10 Beispiel XXVII



{3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[2-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylamino)-ethoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethyl-ammonium; trifluor- acetat (53)

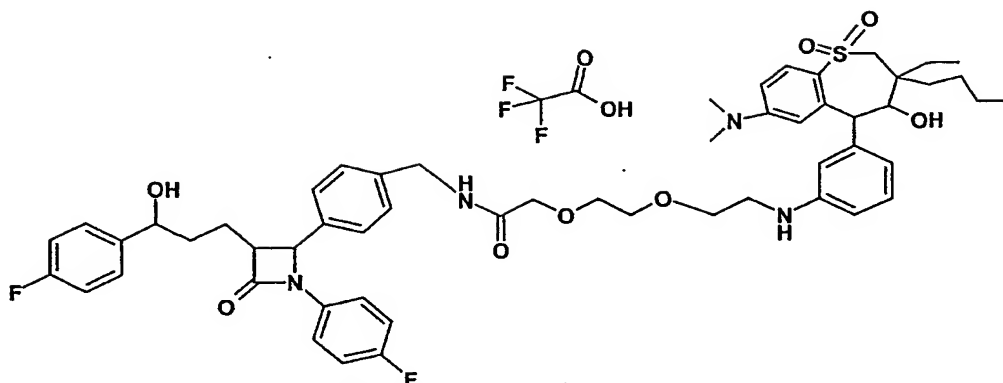
15

Synthese analog 50.

$C_{57}H_{67}F_5N_4O_{10}S_1$ (1095.25) MS (ESI) 982 (M + H)

20

Beispiel XXVIII



{3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethylammonium; trifluor- acetat (58)

a) {2-[(Methoxy-methyl-carbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-essigsäure (54)

Zu einer Lösung von 10 g Dioxaoctandisäure, 13 ml Diisopropylcarbodiimid, 11.4 g Hydroxybenzotriazol in 70 ml Methylenchlorid wird eine Lösung aus 5.5 g O,N-Dimethyl-hydroxylamine hydrochlorid und 9.6 ml Diisopropylethylamin in 50 ml Acetonitril und 40 ml DMF gegeben und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, und über eine Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan/Methanol/Essigsäure = 8/10/1/1 -> 0/0/10/1) gereinigt.

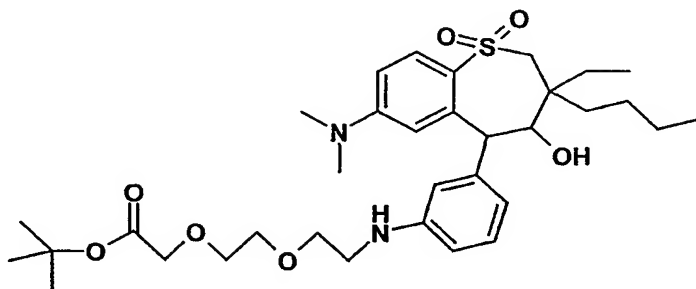
$C_8H_{19}N_1O_4$ (221.21) MS (ESI) 222 (M + H)

b) {2-[(Methoxy-methyl-carbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-essigsäure tert-butyl ester (55)

Zu einer Lösung von 2 g {2-[(Methoxy-methyl-carbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-essigsäure 39 in 20 ml Methylenchlorid wird 1.3 ml Thionylchlorid gegeben und 1 h bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von 1.3 ml tert.-Butanol wird weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid, engt ein und erhält 55.

40

$C_{12}H_{23}N_1O_6$ (277.32) MS (ESI) 222 ($M + 2 \cdot H - \text{tert.-butyl}$)

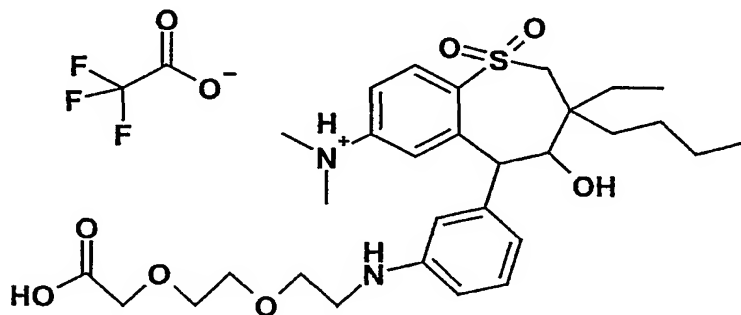


c) (2-{2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylamino]-ethoxy}-ethoxy)-essigsäure tert-butyl ester

5 (56)

Synthese analog 50 ausgehend von 55 und 5-(3-Amino-phenyl)-3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-4-ol.

10 $C_{34}H_{52}N_2O_7S_1$ (632.87) MS (ESI) 577 ($M + 2 \cdot H - \text{tert.-Bu}$)



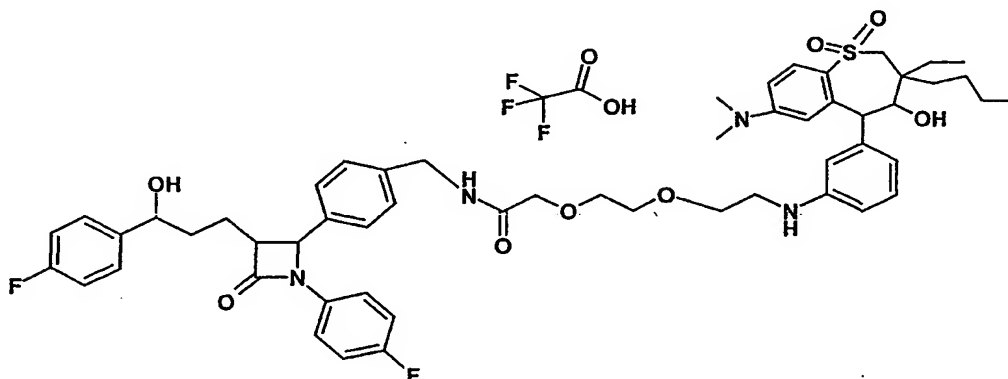
d) (3-Butyl-5-{3-[2-(2-carboxymethoxy-ethoxy)-ethylamino]-phenyl}-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor- acetat (57)

15

Eine Lösung von 90 mg (2-{2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylamino]-ethoxy}-ethoxy)-essigsäure -tert-butyl ester in 1 ml Methylenchlorid mit 1 ml Trifluoressigsäure wird

2 h gerührt und eingengt. Das Produkt wird über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1 % Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt.

5 $C_{30}H_{44}N_2O_7S_1$ (576.76) MS (ESI) 577 (M + H)



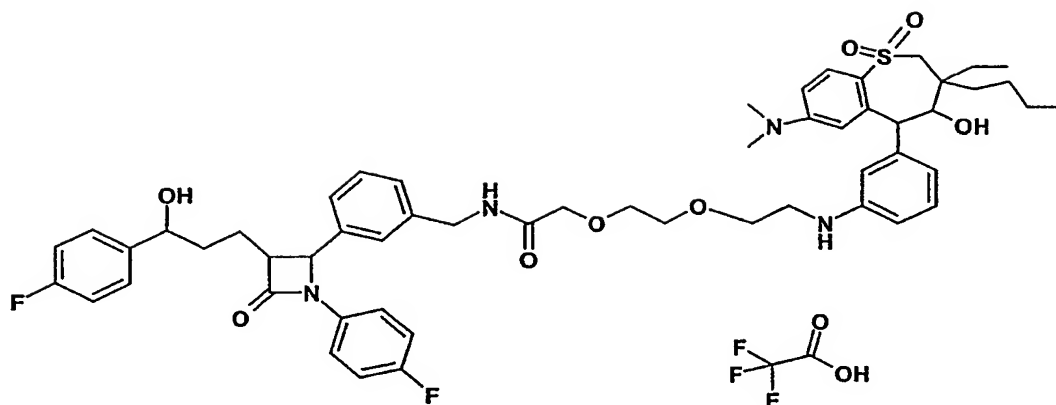
10 e) {3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo- azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethyl-ammonium; trifluor- acetat (58)

15 Zu einer Lösung von 40 mg (2-{2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylamino]-ethoxy}-ethoxy)-essigsäure-Verbindung mit Trifluoressigsäure, 37 µl Diisopropylcarbodiimid, 26 mg Hydroxybenzotriazol, 40 µl Triethylamin in 2 ml Dimethylformamid wird 55 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-one und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt und über HPLC (Merck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1 % Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.

20

$C_{57}H_{67}F_5N_4O_{10}S_1$ (1095.22) MS (ESI) 981 (M + H)

Beispiel XXIX



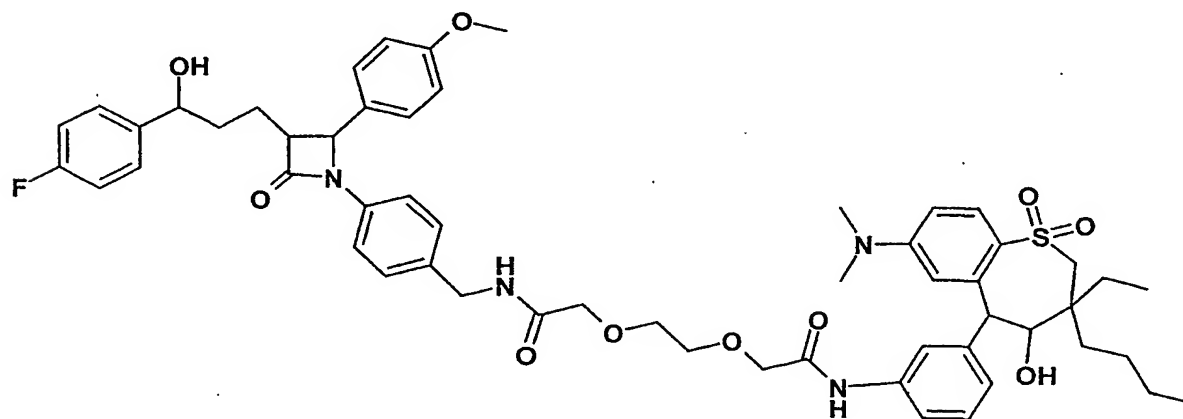
{3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo- azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethylamino)-

5 phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor- acetat (59)

Synthese analog 58.

10 $C_{57}H_{67}F_5N_4O_{10}S_1$ (1095.22) MS (ESI) 981 (M + H)

Beispiel XXX



2-(2-{[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-N-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-acetamid (65)

- 5 a) 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (60)

27 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden mit 13,6 g Tert.-Butyl-Dimethylsilylchlorid und 10,2 g Imidazol in 36 ml Dimethylformamid gelöst und 90 min. bei 60°C gerührt. Nach Beendigung der
10 Reaktion wird das Gemisch in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on mit dem Molekulargewicht 471,65 ($C_{26}H_{34}FNO_4Si$); MS (ESI): 340.28 ($MH^+ - HOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$)

15

- b) 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (61)

16,2 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 350 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 19,8 ml Hünig Base und mit 10,14 g 4-[(4-Methoxy-phenylimino)-methyl]-benzonitril versetzt und auf -10°C gekühlt. Zur gekühlten Lösung fügt man 8,52 ml Trimethylsilyltriflat hinzu und rührt 30 min. bei -10°C. Die Lösung wird nun auf -30°C abgekühlt, und es
20 werden 44 ml Titan-tetrachloridlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei -30 bis -40°C gerührt. Danach lässt man die Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht die Reaktionslösung nacheinander mit 200 ml 2N Schwefelsäure, 300 ml 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung und ges. Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 3/1 gereinigt.
30 Man erhält 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 707,93 ($C_{41}H_{46}FN_3O_5Si$); MS (ESI): 590.51 ($MH^+ - C_7H_5N_2$).

c) 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (62)

5 13,2 g 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril werden in 380 ml Methyl-tert.-Butylether gelöst, mit 18,6 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid und 1,86 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion fügt man 10
10 ml Essigsäure zu, engt die Reaktionsmischung im Vakuum ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester 50/1. Man erhält 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 544,75 ($C_{32}H_{37}FN_2O_3Si$); MS (ESI): 545.56 ($M+H^+$).

15

d) 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (63)

3.5 g 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril werden in 65 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit
20 0,74 ml Essigsäure und 8,03 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4,82 ml der Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung nachgegeben und weitere 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum
25 eingeengt, und der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 2/1 gereinigt. Man erhält 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 430,48 ($C_{26}H_{23}FN_2O_3$); MS (ESI): 431.24 ($M+H^+$).

30 e) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (64)

1,22 g 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril werden in 90 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml konz.

Ammoniaklösung und einem Überschuß Raney-Nickel versetzt und 8 h bei 60°C und einem Druck von 10 bar Wasserstoff gerührt. Die Reaktionsmischung kühlt über

- 5 Nacht auf Raumtemperatur ab; anderntags wird vom Katalysator abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Lösung 10/1/0.1 gereinigt. Man erhält 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on mit dem Molekulargewicht 434,51 ($C_{26}H_{27}FN_2O_3$); MS (ESI): 418.2
- 10 ($MH^+ - NH_3$).

f) 2-(2-[[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-ethoxy)-N-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-acetamid (65)

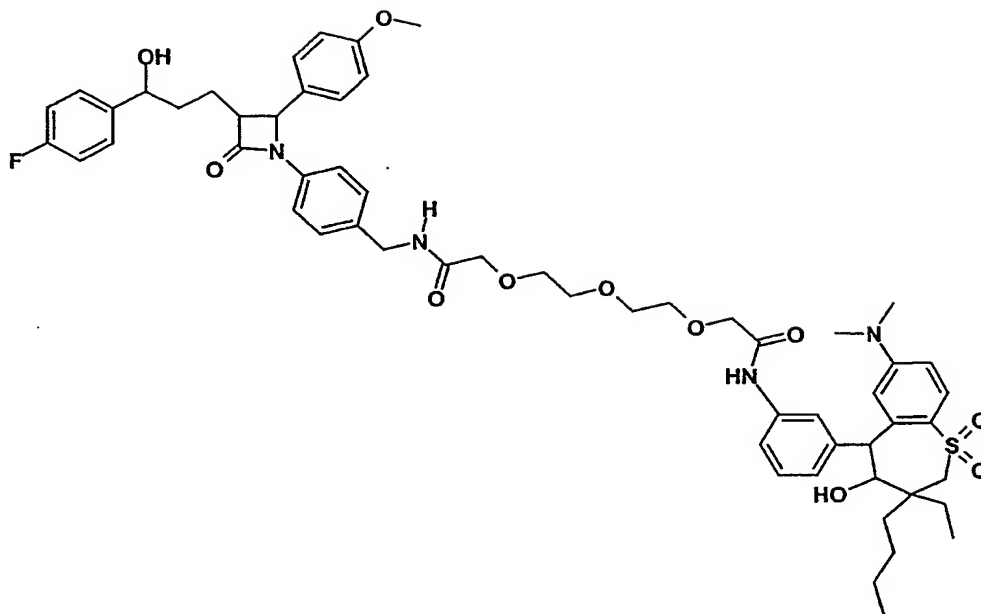
15

140 mg (2-[[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-ethoxy)-essigsäure (17) und 100 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on werden bei Raumtemperatur in 5 ml Dimethylformamid gelöst, mit 35 mg 1-Hydroxy-benzotriazol und 45 mg 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan versetzt, zweimal mit Wasser und einmal mit ges. Kochsalzlösung

20 ausgeschüttelt; der organische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch (RP18; Dichlormethan/Methanol 96/4 nach Dichlormethan/Methanol 92/8 innerhalb 25 min.) gereinigt. Man erhält das Produkt mit dem Schmelzpunkt 116-125°C.

25 Molekulargewicht 1007,24 ($C_{56}H_{67}FN_4O_{10}S$); MS (ESI): 1008.53 ($M+H^+$).

Beispiel XXXI



N-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiopin-5-yl)-phenyl]-2-{2-[2-({4-[3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid (66)

Die Verbindung des Beispiels 3 wird wie die des Beispiels 2 hergestellt, mit dem Unterschied, dass statt (17) [2-(2-{{3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiopin-5-yl)-phenylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy]-essigsäure (20) eingesetzt wurde.

Molekulargewicht 1051,29 (C₅₈H₇₁FN₄O₁₁S); MS (ESI): 1052.51 (M+H⁺).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

**Beeinflussung der Cholesterolabsorption + ^3H - Taurocholsäureausscheidung
anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster**

NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (^{14}C -Cholesterol) werden die Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

Zusätzlich werden die Tiere 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit (^{14}C -Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ^3H -TCA (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.B. 1 μCi /Maus bis 5 μCi /Ratte)

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid® 20 (Pharmacia- Upjohn) (Spikung mit 0,25 μCi ^{14}C -Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol) werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 % Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt. Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ^{14}C -Cholesterol-label) (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von ^{14}C -Cholesterol und ^3H Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307, Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommenen/resorbierten Menge an ^{14}C - Cholesterol.

Auswertung:Kotproben:

Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard zur

- 5 Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv ^3H - H_2O und ^{14}C - CO_2 wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an ^3H -Taurocholsäure bzw. ^{14}C -Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik). Die ED_{200} -Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosen, die die Ausscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln, bezogen auf eine
- 10 zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

Leberproben:

- Die aufgenommene Menge von ^{14}C -Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die ED_{50} Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve
- 15 als diejenige Dosis, die die Aufnahme von ^{14}C - Cholesterol in die Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

Die folgenden ED_{50} -Werte belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

20

Beispiel Nr.	ED_{50} (Leber) [mg/Maus]
II	0.01
III	0.03
VIII	0.003
25 XXV	0.01
XXXI	0.1

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzen.

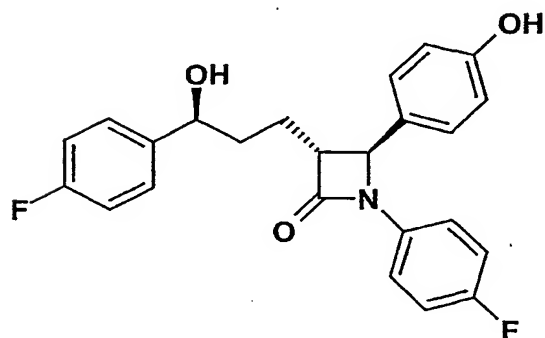
30

Resorbierbarkeit:

Die Resorbierbarkeit der Verbindungen der Formel I wurde Caco-Zellmodell geprüft
(A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the
5 intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990 , 7, 902).

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der
Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen
(Referenzstruktur) eine deutlich geringere Resorption aufweisen:

	Referenzstruktur	Beispiel XII
Apparenter Partitionskoeffizient		
15 P_{app} [cm/s] (entsprechend Lit. Hilgers)	4.88×10^{-06}	3.67×10^{-09}
Abgeschätzte Human-Resorption 100%		< 1%

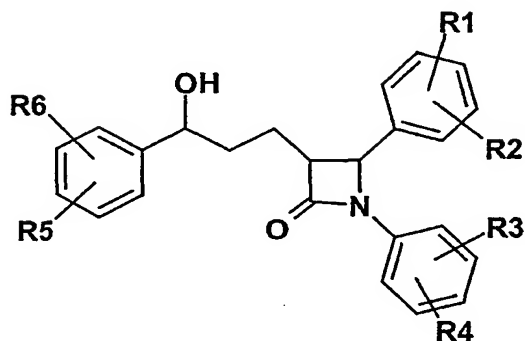


Referenzstruktur:
Ezetimibe

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

15

H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

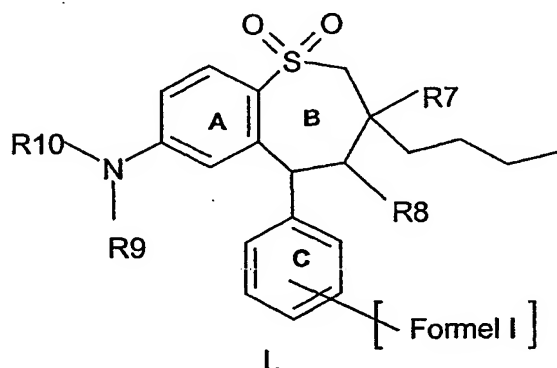
25

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,

51

O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L



5

R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

10

R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

15 wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

20

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkyl-L,

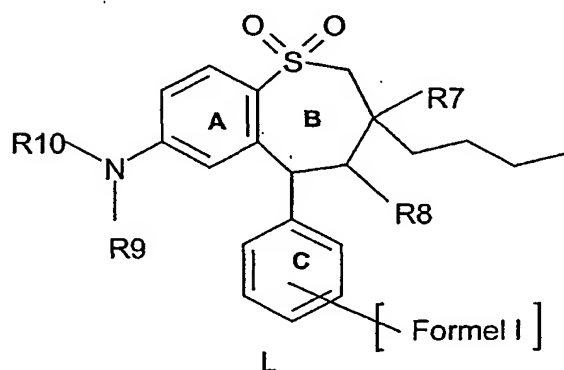
wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können;

H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L



R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

5 R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

10 (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-,
-(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

15

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
daß darin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L,

20 wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-
oder -NH- ersetzt sein können;

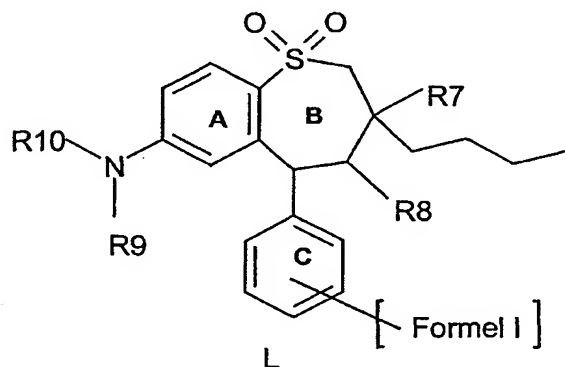
H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,
CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl,
(C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,
25 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl,
S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-
Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest
30 bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-
(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis

3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

5 L



R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

10 R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

15

wobei einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkyl-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt,

20 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

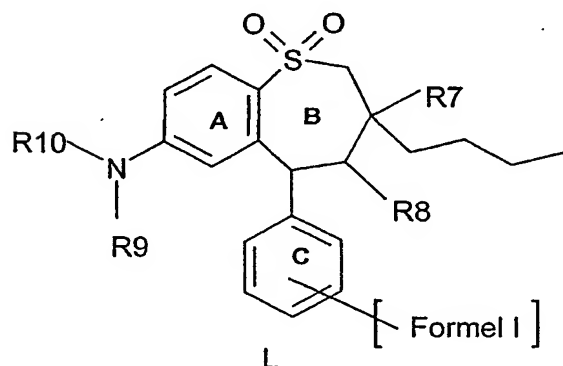
4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander

5 $-(CH_2)_{0-1}-NH-(C=O)_{0-1}-(C_3-C_{25})\text{-Alkylen}-(C=O)_{0-1}-NH-L$, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können;

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , CN, COOH, $COO(C_1-C_6)\text{Alkyl}$, $CONH_2$,
 $CONH(C_1-C_6)\text{Alkyl}$, $CON[(C_1-C_6)\text{Alkyl}]_2$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $(C_2-C_6)\text{-Alkenyl}$,
 10 $(C_2-C_6)\text{-Alkynyl}$, $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $SO_2N[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]_2$, $S-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
 $S-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$, $SO-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $SO-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$, $SO_2-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
 15 $SO_2-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 substituiert sein kann;
 NH_2 , $NH-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]_2$, $NH(C_1-C_7)\text{-Acyl}$, Phenyl, $O-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 ,
 20 $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]_2$, SO_2-CH_3 , COOH, $COO-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $CONH_2$;

L



R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

5

R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

10 worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung $-(CH_2)_{0-1}-NH-(C=O)_{0-1}-(C_3-C_{25})-$ Alkylen- $(C=O)_{0-1}-NH-L$, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können, besitzt, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

15 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

20

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

25 8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

30 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere

Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase

- inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten,
- 5 H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyte-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen,
- 10 TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptine, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.
9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur
- 15 Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger
- 20 vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.
- 25 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.
- 30 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/EP 01/14532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/12 A61K31/397 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 35277 A (SCHERING CORP) 28 December 1995 (1995-12-28) page 8 -page 9; claims; examples ---	1,5,9-11
Y	WO 95 08532 A (SCHERING CORP ;ROSENBLUM STUART B (US); DUGAR SUNDEEP (US); BURNET) 30 March 1995 (1995-03-30) claims; examples 4-6 ---	1,5,9-11
A	WO 96 19450 A (SCHERING CORP) 27 June 1996 (1996-06-27) page 21 -page 22; claims ---	1-14
A	WO 96 08484 A (MONSANTO CO ;LEE LEN FANG (US); MILLER RAYMOND EUGENE (US); TREMON) 21 March 1996 (1996-03-21) claims ---	1-14

	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2002

Date of mailing of the international search report

06/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 01/14532

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 01687 A (LEE LEN F ;REITZ DAVID B (US); SEARLE & CO (US); LI JINGLIN J (US)) 13 January 2000 (2000-01-13) claims -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/14532

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9535277	A	28-12-1995	AU 2943095 A	15-01-1996
			CA 2191455 A1	28-12-1995
			EP 0766667 A1	09-04-1997
			JP 10501811 T	17-02-1998
			WO 9535277 A1	28-12-1995
			US 5688785 A	18-11-1997
WO 9508532	A	30-03-1995	US 5631365 A	20-05-1997
			AT 180249 T	15-06-1999
			AU 681445 B2	28-08-1997
			AU 7795294 A	10-04-1995
			CN 1131416 A ,B	18-09-1996
			CZ 9600839 A3	14-08-1996
			DE 69418613 D1	24-06-1999
			DE 69418613 T2	30-09-1999
			DK 720599 T3	08-11-1999
			EP 0720599 A1	10-07-1996
			ES 2132432 T3	16-08-1999
			FI 961300 A	21-03-1996
			GR 3030312 T3	30-09-1999
			HU 73852 A2	30-09-1996
			JP 2803908 B2	24-09-1998
			JP 8509989 T	22-10-1996
			KR 186853 B1	01-05-1999
			NO 961133 A	20-03-1996
			NZ 274041 A	19-12-1997
			PL 313589 A1	08-07-1996
			RU 2138480 C1	27-09-1999
			SG 46208 A1	20-02-1998
			SK 35596 A3	05-02-1997
			TW 427974 B	01-04-2001
			WO 9508532 A1	30-03-1995
			US 5767115 A	16-06-1998
			US 5846966 A	08-12-1998
			ZA 9407086 A	14-03-1995
			CZ 288891 B6	12-09-2001
WO 9619450	A	27-06-1996	US 5656624 A	12-08-1997
			AT 213230 T	15-02-2002
			AU 4419896 A	10-07-1996
			CA 2207627 A1	27-06-1996
			EP 0869942 A1	14-10-1998
			JP 10511938 T	17-11-1998
WO 9608484	A	21-03-1996	WO 9619450 A1	27-06-1996
			AT 199718 T	15-03-2001
			AU 700557 B2	07-01-1999
			AU 3373695 A	29-03-1996
			BR 9508916 A	30-12-1997
			CA 2199944 A1	21-03-1996
			DE 69520364 D1	19-04-2001
			DE 69520364 T2	13-09-2001
			DK 781278 T3	17-04-2001
			EP 0781278 A1	02-07-1997
			ES 2155136 T3	01-05-2001
			JP 10505830 T	09-06-1998
			PT 781278 T	30-08-2001
			US 6268392 B1	31-07-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

 Int
 ernational Application No
 PCT/EP 01/14532

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9608484	A	WO 9608484 A1	21-03-1996
		US 5994391 A	30-11-1999
		US 6107494 A	22-08-2000
		US 6262277 B1	17-07-2001
		US 2002013476 A1	31-01-2002
WO 0001687	A 13-01-2000	US 5994391 A	30-11-1999
		AU 4820299 A	24-01-2000
		BG 105206 A	28-09-2001
		BR 9911737 A	11-12-2001
		CN 1312805 T	12-09-2001
		EP 1091953 A1	18-04-2001
		HR 20010004 A1	31-12-2001
		NO 20010016 A	02-03-2001
		WO 0001687 A1	13-01-2000
		US 6107494 A	22-08-2000
		US 6262277 B1	17-07-2001
		US 2002013476 A1	31-01-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14532

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D409/12 A61K31/397 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95 35277 A (SCHERING CORP) 28. Dezember 1995 (1995-12-28) Seite 8 -Seite 9; Ansprüche; Beispiele ---	1,5,9-11
Y	WO 95 08532 A (SCHERING CORP ; ROSENBLUM STUART B (US); DUGAR SUNDEEP (US); BURNET) 30. März 1995 (1995-03-30) Ansprüche; Beispiele 4-6 ---	1,5,9-11
A	WO 96 19450 A (SCHERING CORP) 27. Juni 1996 (1996-06-27) Seite 21 -Seite 22; Ansprüche ---	1-14
A	WO 96 08484 A (MONSANTO CO ; LEE LEN FANG (US); MILLER RAYMOND EUGENE (US); TREMON) 21. März 1996 (1996-03-21) Ansprüche ---	1-14

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Februar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14532

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 00 01687 A (LEE LEN F ;REITZ DAVID B (US); SEARLE & CO (US); LI JINGLIN J (US)) 13. Januar 2000 (2000-01-13) Ansprüche</p> <p>-----</p>	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14532

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9535277 A	28-12-1995	AU 2943095 A	15-01-1996
		CA 2191455 A1	28-12-1995
		EP 0766667 A1	09-04-1997
		JP 10501811 T	17-02-1998
		WO 9535277 A1	28-12-1995
		US 5688785 A	18-11-1997
WO 9508532 A	30-03-1995	US 5631365 A	20-05-1997
		AT 180249 T	15-06-1999
		AU 681445 B2	28-08-1997
		AU 7795294 A	10-04-1995
		CN 1131416 A ,B	18-09-1996
		CZ 9600839 A3	14-08-1996
		DE 69418613 D1	24-06-1999
		DE 69418613 T2	30-09-1999
		DK 720599 T3	08-11-1999
		EP 0720599 A1	10-07-1996
		ES 2132432 T3	16-08-1999
		FI 961300 A	21-03-1996
		GR 3030312 T3	30-09-1999
		HU 73852 A2	30-09-1996
		JP 2803908 B2	24-09-1998
		JP 8509989 T	22-10-1996
		KR 186853 B1	01-05-1999
		NO 961133 A	20-03-1996
		NZ 274041 A	19-12-1997
		PL 313589 A1	08-07-1996
		RU 2138480 C1	27-09-1999
		SG 46208 A1	20-02-1998
		SK 35596 A3	05-02-1997
		TW 427974 B	01-04-2001
		WO 9508532 A1	30-03-1995
		US 5767115 A	16-06-1998
		US 5846966 A	08-12-1998
		ZA 9407086 A	14-03-1995
		CZ 288891 B6	12-09-2001
WO 9619450 A	27-06-1996	US 5656624 A	12-08-1997
		AT 213230 T	15-02-2002
		AU 4419896 A	10-07-1996
		CA 2207627 A1	27-06-1996
		EP 0869942 A1	14-10-1998
		JP 10511938 T	17-11-1998
WO 9608484 A	21-03-1996	WO 9619450 A1	27-06-1996
		AT 199718 T	15-03-2001
		AU 700557 B2	07-01-1999
		AU 3373695 A	29-03-1996
		BR 9508916 A	30-12-1997
		CA 2199944 A1	21-03-1996
		DE 69520364 D1	19-04-2001
		DE 69520364 T2	13-09-2001
		DK 781278 T3	17-04-2001
		EP 0781278 A1	02-07-1997
		ES 2155136 T3	01-05-2001
		JP 10505830 T	09-06-1998
		PT 781278 T	30-08-2001
		US 6268392 B1	31-07-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14532

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9608484 A		WO 9608484 A1	21-03-1996
		US 5994391 A	30-11-1999
		US 6107494 A	22-08-2000
		US 6262277 B1	17-07-2001
		US 2002013476 A1	31-01-2002
WO 0001687 A	13-01-2000	US 5994391 A	30-11-1999
		AU 4820299 A	24-01-2000
		BG 105206 A	28-09-2001
		BR 9911737 A	11-12-2001
		CN 1312805 T	12-09-2001
		EP 1091953 A1	18-04-2001
		HR 20010004 A1	31-12-2001
		NO 20010016 A	02-03-2001
		WO 0001687 A1	13-01-2000
		US 6107494 A	22-08-2000
		US 6262277 B1	17-07-2001
		US 2002013476 A1	31-01-2002

